FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 317

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude DUMOND

Né le 9 Octobre 1933, à Savigny-sur-Orge (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 196

SYNDROME ENCEPHALITIQUE GRAVE APRES VACCINATION POLYVALENTE

✳

ANTICOQUELUCHEUSE — ANTIDIPHTERIQUE
ANTITETANIQUE — ANTIPOLIOMYELITIQUE

Président : M. J. MARIE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : DUMOND

Prénom : CLAUDE

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

DUMOND (CLAUDE) — Syndrome encéphalitique grave après vaccination polyvalente : anticoquelucheuse, antidiphtérique, antitétanique, antipoliomyélitique. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 60 *p.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1965, *N°* .....).

DUMOND (CLAUDE) — Syndrome encéphalitique grave après vaccination polyvalente : anticoquelucheuse, antidiphtérique, antitétanique, antipoliomyélitique. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 60 *p.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1965, *N°* .....).

DUMOND (CLAUDE) — Syndrome encéphalitique grave après vaccination polyvalente : anticoquelucheuse, antidiphtérique, antitétanique, antipoliomyélitique. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 60 *p.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1965, *N°* .....).

DUMOND (CLAUDE) — Syndrome encéphalitique grave après vaccination polyvalente : anticoquelucheuse, antidiphtérique, antitétanique, antipoliomyélitique. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 60 *p.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1965, *N°* .....).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : DUMOND

Prénom : Claude

Date de naissance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux numéros seront complétés par le Service de la Bibliothèque)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude DUMOND

Né le 9 Octobre 1933, à Savigny-sur-Orge (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 196

SYNDROME ENCEPHALITIQUE GRAVE APRES VACCINATION POLYVALENTE

✳

ANTICOQUELUCHEUSE — ANTIDIPHTERIQUE
ANTITETANIQUE — ANTIPOLIOMYELITIQUE

Président : M. J. MARIE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart-d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; *- Cochin :* Leger (L.) ; *- Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; *- Pitié :* Cordier (G.) ; *- Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; *- Salpêtrière :* Sicard (A.) ; *- Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.); - *Cochin :* Brouet (G.); - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.); - *Lariboisière :* Sèze (S. de); - *Pitié :* Dreyfus (G.); - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.); - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) ..	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . ..	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . ..	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la Ire enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . ..	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . ..	Kreis (B.)
Médecine :	Azerad (E.); Bour (H.); Lambling (A.); Lhermitte (F.); Pequignot (H.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.); *pr. s. ch.* ; Christol (D.); Daguet (G.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Jérome (H.); Kruh (J.); Legrand (J.-Cl.); Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.); Boivin (P.); Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.); Duperrat (B.); Hewitt (J.); Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.*; Da Lage; Marois (M.); Racadot (J.); Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.); Corre-Hurst (Mme L.); Roussel (A.); Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.); Lissac (J.); Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.); Crosnier (J.); Richet (G.); Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.); Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.); Cathala (H.); Escourolle (R.); Gautier (J.-Cl.); Lapresle (J.); Lereboullet (J.); Pichot (P.); Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Lewin (D.); Musset (R.); Robey (M.); Seneze (J.); Sureau (C.); Tchobroutsky (Mme C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.); Fontaine (M.); MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.); Maurer (P.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.); Pialoux (P.); Sergent (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. DE); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉMONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LŒPER (J.), *pr. s. ch.* ; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAULT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.* ; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.* ; VASSEUR (B.);

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSAGET (J.); GREMY (F.), *m. conf.* ; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.* ; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.* ; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)

Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND-MÈRE

Dont la tendresse et le dévouement restent au fond de mon cœur.

A MA MÈRE

Qu'au terme de nos études, elle trouve ici l'expression de notre profond amour filial et de notre reconnaissance infinie pour l'étendue des sacrifices qu'elle n'a pas hésité à s'imposer.

A MA FEMME

Compagne sans défaillance des bons comme des mauvais moments ; c'est en elle que j'ai toujours trouvé mon meilleur appui.

A MES ENFANTS, MONIQUE ET LUC

A Monsieur Charles VENNER

En témoignage d'affection.

A MES CAMARADES D'ÉTUDES
les Docteurs Jean BARTHOD et Michel MARGERIE

Au Docteur Louis GIRARD

Qui a contribué et continue par son exemple à me montrer la voie de la meilleure tradition médicale.

En signe de tout mon attachement.

A MA FAMILLE ET A MES AMIS

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Professeur de la Chaire de Pédiatrie Sociale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Directeur de l'Institut de Pédiatrie Sociale
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR RAOUL PERROT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin de l'Hôpital de Neuilly

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean LARROUY

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin-Assistant à l'Hôpital de Neuilly

Qui nous a apporté une aide amicale et éclairée dans la réalisation de ce travail.
Qu'il en soit remercié.

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
ET DE LA MAISON DE SANTÉ DU GARDIEN DE LA PAIX

INTRODUCTION

La constatation de troubles neurologiques après une vaccination associée D.T. Coq.-Polio. chez l'enfant constitue une éventualité rare. Cependant, il est important de se souvenir de faits de ce genre pour deux raisons :

1° Les manifestations neurologiques peuvent apparaître dès la première injection de vaccin.

2° Elles ont une symptomatologie toujours impressionnante et leur pronostic doit d'emblée être réservé, car si l'évolution s'avère favorable dans nombre de cas, certaines publications font état de cas mortels.

Ces faits sont bien connus des auteurs anglo-saxons et nordiques. En particulier, en Suède, Ström, dans plusieurs articles parus en 1960 et 1962, pose le problème de savoir si, en raison de la fréquence et de la gravité des complications neurologiques qu'elle entraîne, la vaccination anticoquelucheuse doit toujours être préconisée. Une telle opinion peut, certes, paraître excessive, en dépit des chiffres impressionnants avancés par l'auteur suédois. On sait, en effet, les dangers que fait courir la coqueluche, en particulier aux tout-petits, et l'on sait également que la vaccination anticoquelucheuse est l'une des plus efficaces.

La littérature française est beaucoup moins riche à ce sujet. Soit que de tels accidents aient été infiniment plus rares en France, soit que les auteurs qui en ont observés aient hésité à les publier, en raison du discrédit qu'ils pourraient jeter sur la vaccination anticoquelucheuse. Une analyse des divers articles consacrés à cette question depuis 1950 ne retrouve que deux cas en France : le premier a été rapporté par Laplane, en 1950, qui a eu à déplorer un cas mortel après emploi du vaccin anticoquelucheux à titre préventif ; le décès s'est produit moins de vingt-quatre heures après l'injection. Plus récemment, en décembre 1964, Beaudoing, Gilbert, Butin et Jaillard publiaient un second cas, observé par eux à l'Hôpital de Grenoble : il s'agissait d'un enfant de dix mois qui, douze heures après

une première injection vaccinale associée D.T. Coq.-Polio., a présenté un état comateux et des convulsions maxima au niveau de l'hémicorps droit. Au cours des semaines suivantes, s'est développée une hémiplégie droite spastique, puis un foyer épileptogène sur le tracé électro-encéphalographique. Les auteurs grenoblois n'ont pu retenir aucune étiologie valable en dehors de l'injection vaccinale associée.

Il nous a été donné d'observer, récemment, dans le Service de notre Maître, le Docteur PERROT, à l'Hôpital de Neuilly, un enfant de deux ans et neuf mois, qui, entre douze et quarante-huit heures après une première injection vaccinale associée, D.T. Coq.-Polio., a développé un syndrome encéphalitique aigu s'accompagnant de perturbations électro-encéphalographiques sévères, et dont l'évolution, en dépit du caractère impressionnant de la symptomatologie, s'est finalement effectuée vers une guérison sans séquelles. L'enquête virologique nous a permis de mettre en évidence un virus E.C.H.O. dans les selles de notre petit malade.

Le but de ce travail, fondé sur une observation récente, la troisième en France, d'une telle entité morbide, est de préciser la symptomatologie clinique, électro-encéphalographique et biologique de tels phénomènes neurologiques ; de discuter dans un second temps les facteurs entrant en jeu dans leur développement — en particulier, le rôle respectif de la vaccination et d'une éventuelle infection virale — ; enfin, d'apprécier l'importance qu'il faut accorder à ces manifestations neurologiques, dans l'indication de la vaccination, principalement lorsqu'il s'agit d'une vaccination anticoquelucheuse, et lorsque les injections vaccinales sont associées.

OBSERVATION

L'enfant Be... M..., né le 24 janvier 1962, est hospitalisé à l'âge de deux ans neuf mois, dans le Service du Docteur PERROT, à l'Hôpital de Neuilly, le 12 octobre 1964, pour un syndrome encéphalitique.

L'interrogatoire des parents révèle que l'enfant est né à terme, après une grossesse normale. L'accouchement a été également normal et l'enfant qui pesait 3,750 kg, a crié tout de suite.

- ANTÉCÉDENTS :

— *Antécédents personnels :* l'étude des antécédents personnels ne retrouve aucun antécédent allergique ou neurologique. A l'âge de deux ans et trois mois, en avril 1964, l'enfant a eu la varicelle. La vaccination antivariolique a été pratiquée le 26 février 1963. La vaccination par le B.C.G., le 21 juin 1963, par scarification. Ces deux vaccinations n'ont donné lieu à aucune complication. La croissance de l'enfant a été normale, ainsi que son développement psychomoteur.

— *Antécédents familiaux :* Be... M... est le cinquième enfant d'une fratrie de sept. Seule, une sœur de sept ans présente des antécédents pathologiques importants : c'est une encéphalopathe très hypotrophique, ne marchant pas et ne parlant pas. Le père (cinquante-trois ans) et la mère (trente-deux ans) sont en bonne santé. Il n'y a pas d'antécédents allergiques familiaux.

- HISTOIRE DE LA MALADIE :

Le 10 octobre 1964 :

L'enfant reçoit une première injection vaccinale polyvalente D.T. Coq.-Polio. dans un dispensaire de Nanterre. L'enquête apprend que l'enfant a reçu le vaccin D.T. Coq. adsorbé Mérieux (0,5 ml) à l'épaule gauche et le vaccin antipoliomyélitique Pasteur (1 ml) à l'épaule droite.

Le soir même, surviennent des vomissements incoercibles.

Le lendemain (11 octobre 1964) :

Les vomissements persistent, abondants, incoercibles, survenant après chaque prise de liquide. La conscience est conservée ; l'enfant n'a pas de fièvre.

Le deuxième jour (12 octobre 1964) :

L'enfant perd conscience au cours de la matinée. Il est hospitalisé le même soir dans un état comateux.

• Examen a l'entrée :

— La température est à 38°.

— Au point de vue neurologique, l'enfant est hypotonique avec des périodes alternées de subcoma et de conscience.

— Il existe un plafonnement du regard avec rareté du clignement, un certain degré de raideur de la nuque.

— Les extrémités sont froides, le facies n'est pas toxique et la peau ne prend pas le pli.

Une perfusion de sérum glucosé (250 ml) isotonique est alors instituée.

Le lendemain (13 octobre 1964) :

A l'examen, on est en présence d'un enfant :

— présentant un état de coma avec agitation ;

— fébrile (le décalage thermique à 39° constaté à ce moment ne persistera pas. Au troisième jour d'hospitalisation, la température reviendra à la normale et se maintiendra à 37° jusqu'à la sortie du malade) ;

— ayant des vomissements abondants nécessitant une aspiration ;

— trois selles liquides sont survenues dans la journée ;

— il n'y a pas de déshydratation importante ; le facies n'est pas toxique.

Au point de vue neurologique :

— L'enfant est dans un coma agité ; il pousse des cris inarticulés.

— On note la survenue de convulsions généralisées.

— Il existe un plafonnement oculaire ; la nuque est molle.

— Les réflexes tendineux sont présents et vifs.

— L'étude des réflexes cutanés montre :

— un réflexe cutané plantaire en extension des deux côtés ;

— les réflexes crémastériens et cutanés abdominaux sont abolis.

Le reste de l'examen clinique montre :

— Un abdomen légèrement météorisé, mais souple au palper.

— L'absence de tout foyer pulmonaire à l'auscultation.

— Des bruits cardiaques normaux, très rapides mais réguliers.

— L'absence de toute éruption cutanée.

Devant ce syndrome encéphalitique survenu trente-six à quarante-huit heures après une vaccination chez un enfant sans antécédent neurologique particulier, divers examens complémentaires sont pratiqués :

— Une numération - formule sanguine :

— G.R. : 5.055.000.

Hb : 80 %.

V.G. : 0,7.

— G.B. : 27.800.

P.N. : 40 %.

P.E. } 0
P.B. }

Petits lymphocytes : 45 %.

Grands lymphocytes : 12 %.

Monocytes : 3 %.

— Un fond d'œil qui se montre normal.

— Une ponction lombaire : le liquide céphalo-rachidien est clair. Il contient 1 élément par mm³. L'albumine est à 0,10 g/l.

— Une coproculture : absence de colibacille pathogène, de staphylocoque et de bacille pyocyanique.

— Un bilan ionique :

a) Sang :

— Urée sanguine	2,40 g/l
— Glycémie	1,15 g/l
— Calcémie	97 mg/l
— Réserve alcaline	18 volumes
— Na	145 mEq ‰
— K	5,4 mEq ‰
— Cl	85 mEq ‰

b) Urines :

— Protéinurie	1 g ‰
— Chlorures	3 g ‰
— Na	43 mEq ‰
— K	24 mEq ‰
— Urée	8,52 g, puis 10,75 g/l

On met en œuvre un traitement comportant :

— Une réhydratation associant du sérum salé (500 ml), glucosé (400 ml) et bicarbonaté (100 ml) isotoniques.

— Des antibiotiques :

— pénicilline : 2.000.000 d'unités ;

— auréomycine : 100 mg.

— Des corticoïdes : hémisuccinate d'hydrocortisone : 100 mg dans les liquides de perfusion.

— Des tonicardiaques : digitaline (trois fois II gouttes).

— Des sédatifs :

— gardénal sodique : 0,04 g × 3 ;

— chloral I.V. à la demande.

Le 14 octobre 1964 :

a) Cliniquement : le coma persiste ; l'examen neurologique est identique. La température est revenue à la normale.

b) Biologiquement : le bilan ionique plasmatique donne :

— Urée sanguine	2,10 g ‰
— Na	137 mEq ‰
— K	4 mEq ‰
— Cl	103 mEq ‰
— R.A.	12 vol.

Le 15 octobre 1964 :

a) Cliniquement : l'enfant émerge du coma et dit quelques mots.

b) Biologiquement : l'urée sanguine est à 1,90 g/l ; l'ionogramme est comparable à celui de la veille.

Le 16 octobre 1964 :

Alors que le retour à la conscience est de plus en plus net, un électro-encéphalogramme est pratiqué :

— Le tracé apparaît d'emblée très perturbé. L'activité physiologique a totalement disparu ; elle fait place à de grandes ondes lentes de 1 à 1,5 c/s, monomorphes, diffuses, habituellement synchrones. Parfois, l'activité postérieure paraît discrètement plus rapide (2 c/s). Les incitations sensorielles diverses, l'ouverture des yeux et la stimulation photique ne déterminent que de très faibles modifications du tracé.

— En conclusion : perturbation lente diffuse de morphologie régulière avec disparition totale des activités physiologiques. La réactivité de ce delta monomorphe est extrêmement faible (Docteur N. Léonardon).

Le retour à la conscience permettant une alimentation normale, la réanimation intra-veineuse initialement mise en œuvre est supprimée le 17 octobre 1964. On poursuit une couverture antibiotique intra-musculaire : pénicilline, 1.000.000 U ; colimycine, 1.000.000 U par jour.

L'évolution favorable, avec prise de poids de 600 g, se poursuit jusqu'au 22 octobre 1964, date à laquelle un nouvel examen neurologique montre :

— Un enfant parfaitement conscient, répondant bien aux questions posées, aux commandements, et exécutant bien les actes demandés.

— Une mobilité segmentaire normale aux membres supérieurs et aux membres inférieurs.

— Des réflexes ostéo-tendineux normaux.

— La persistance d'un signe de Babinski gauche, alors qu'à droite le cutané plantaire s'effectue normalement en flexion. Ce signe de Babinski gauche disparaîtra le 26 octobre 1964.

— L'absence d'anomalie au niveau des paires crâniennes.

Le 23 octobre 1964 :

Un nouvel électro-encéphalogramme est pratiqué.Il montre (Docteur N. Léonardon) :

« Sept jours après le premier électro-encéphalogramme, le tracé apparaît complètement transformé. On recueille maintenant, lorsque les yeux sont fermés, un rythme postérieur dominant de 5 à 6 c/s organisé en fuseaux, symétrique. Ces figures tendent à diffuser largement en avant lorsque le niveau vigile s'abaisse. L'ouverture des yeux exerce une bonne réaction d'arrêt.

« Des oscillations plus lentes, peu amples, sous-tendent les fuseaux postérieurs. Elles surviennent en quantité habituelle à cet âge.

« La stimulation lumineuse intermittente exerce un blocage des rythmes postérieurs, mais cet effet est vite épuisé et l'on n'observe rien d'autre. »

— En conclusion : l'électro-encéphalogramme est complètement transformé. Les aspects sont maintenant pratiquement normaux, peut-être un peu lents (5-6 c/s).

La normalisation clinique s'accompagne d'une normalisation des perturbations biologiques :

a) Un bilan ionique montre :

— une chute de l'azotémie qui revient à un taux de 0,40 g/l (30 octobre 1964) ;

— Na : 155 mEq ‰ ;
— K : 6,5mEq ‰ ;
— R.A. : 40 volumes (28 octobre 1964).

b) Un bilan urinaire pratiqué le 2 novembre 1964 montre :
— un culot urinaire normal et stérile ;
— un taux de chlorures à 3,13 g ‰ ;
— un taux de Na à 20 mEq ‰ ;
— un taux de K à 30 mEq ‰ ;
— à l'urographie intra-veineuse, une sécrétion rénale, équivalente et normale des deux côtés. Une morphologie pyélo-calicielle droite normale. Par contre, à gauche, il semble exister une petite désorientation des groupes caliciels moyen et inférieur faisant évoquer une dystopie rénale par défaut de rotation ou une désorientation calicielle.

Le 20 novembre 1964 :

Alors que l'état neurologique est cliniquement normal, à nouveau un électro-encéphalogramme de contrôle est pratiqué (Docteur N. Léonardon) :

« Ce nouveau tracé comporte un rythme dominant postérieur de 6 à 6,5 c/s, avec parfois des fréquences pouvant atteindre 7 c/s. Les figures sont organisées en fuseaux assez amples et réguliers de bonne réactivité visuelle. Des oscillations lentes de bas voltage banales à cet âge s'inscrivent sur cet alpha. La stimulation lumineuse intermittente n'apporte rien de plus. »

— En conclusion : le tracé est maintenant pratiquement normal pour l'âge.

L'enfant quitte le service en parfait état le 24 novembre 1964. Il va tout à fait bien lorsqu'il est revu à la consultation le 3 décembre suivant.

Le 25 mars 1965 :

Nouvelle hospitalisation pour bilan :
— L'examen neurologique est normal.
— Un dernier électro-encéphalogramme est pratiqué : le rythme de base est aux environs de 5 ou 6 c/s, parfois surchargé de rythmes aux environs de 7 c/s réagissant bien à l'ouverture des yeux. Il est surchargé de quelques fréquences rapides, para-sagittales. Les rythmes antérieurs sont normaux. L'hyperpnée, mal faite, ralentit discrètement le tracé. Réponses normales à la stimulation lumineuse intermittente. En conclusion : tracé dans les limites du normal (Docteur Masson).
— Le développement psycho-moteur et intellectuel est normal chez cet enfant de trois ans deux mois : il répète trois nombres, énumère les objets d'une gravure, connaît son nom de famille, répète une phrase de six syllabes ; saute, marche à reculons, descend seul les escaliers, reproduit un cercle, déboutonne ses habits, se lave les mains, ne mouille pas son lit.
— L'urée sanguine est à 0,32 g/l ; l'électrophorèse est normale.

Parallèlement à l'évolution de ce syndrome neurologique, une enquête virale a été entreprise dans un but étiologique.

Si la réaction de fixation du complément est négative pour la grippe (virus A et B) (22 octobre 1964) et les adéno-virus (15 octobre 1964), la tentative d'iso-

lement d'un virus sur cellules de rein de singe est positive avec un extrait de matières fécales du 16 octobre 1964. Il s'agit d'un entéro-virus non poliomyélitique non neutralisé par les sérums anticoxsackie A9 et A21, B1 à B6, non hémagglutinant. *On conclut à l'existence probable d'un virus E.C.H.O.*, mais une détermination plus précise n'a pas pu être effectuée en raison du *faible pouvoir cyto-pathogène de ce virus* (Institut Pasteur — Service des Virus — Docteur Pierre LÉPINE).

EN RESUME

Chez un enfant de deux ans et neuf mois, sans antécédents notables, est survenu brutalement un syndrome encéphalitique se traduisant cliniquement par un état comateux, des convulsions, électriquement par des perturbations importantes des tracés électro-encéphalographiques, et s'accompagnant de perturbations métaboliques à type d'hyperazotémie et d'acidose hypochlorémique. Ces troubles ont régressé en une quinzaine de jours environ sans la moindre séquelle. Deux facteurs étiologiques ressortent de cette observation :

— en premier lieu, la mise en évidence d'un virus E.C.H.O. à partir des selles du petit malade ;

— mais surtout la survenue des troubles dans les suites immédiates d'une vaccination associée D.T. Coq.-Polio.

Dès lors, le plan de notre travail se trouve tracé :

— Dans un premier chapitre, nous envisagerons ce qu'il faut penser du rôle possible du virus E.C.H.O. dans la genèse du syndrome encéphalitique que nous avons observé.

— Puis, dans un second temps, nous analyserons après l'étude des données de la littérature les complications neurologiques qui peuvent venir compliquer les vaccinations, tout particulièrement la vaccination anticoquelucheuse.

Première partie

ETUDE DU ROLE POSSIBLE JOUE PAR LE VIRUS E.C.H.O. DANS LA GENESE DU SYNDROME ENCEPHALITIQUE OBSERVE

CHAPITRE 1

LES CRITERES DU DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

L'étude de la littérature permet d'arriver à la conclusion que les manifestations neurologiques liées au rôle pathogène du virus E.C.H.O. sont rares, et qu'il est exceptionnel qu'elles revêtent l'aspect clinique d'un syndrome encéphalitique. Le problème que pose l'observation de notre petit malade est de savoir si l'on doit, dans ce cas particulier, accorder une certaine valeur à la mise en évidence du virus E.C.H.O. dans le développement des symptômes que nous avons constatés. En effet, comme le dit THIEFFRY, à la suite d'une enquête portant sur 750 prélèvements, si le clinicien peut actuellement faire largement appel aux laboratoires de virologie clinique, la difficulté n'est plus, à l'heure actuelle, de mettre en évidence un entéro-virus à partir du malade. La difficulté est d'affirmer que l'entéro-virus isolé est bien le responsable de la maladie. Il s'agit, en effet, de germes d'une extraordinaire diffusion, responsables d'un nombre immense d'infections occultes, ce qui rend les coïncidences toujours possibles. Aussi, dans une attribution de paternité, ne saurait-on s'entourer de trop de garanties, même dans les cas les plus simples et les plus clairs en apparence.

C'est dire que, selon l'opinion de THIEFFRY, les critères du diagnostic virologique doivent être sévères et inspirés par une attitude de réserve et de critique. On ne doit retenir que les observations offrant un maximum de garantie sur le triple plan clinique, virologique et épidémiologique.

Les conditions virologiques minima acceptées sont :

— la découverte d'un entéro-virus à partir du contenu intestinal et, si possible, d'un autre point de l'organisme (gorge, liquide céphalo-rachidien) ;

— la positivité de réactions spécifiques graduées (anticorps neutralisants, déviation du complément) ;

— l'absence de tout autre agent pathogène capable de provoquer une maladie comparable.

Sur le plan de la sémiologie, il est évidemment souhaitable que les manifestations de la maladie étudiée se rapprochent de celles déjà réputées caractéristiques du virus découvert. Enfin, l'étude du milieu familial, de l'entourage prend, dans certains cas, une valeur décisive.

CHAPITRE II

ROLE DU VIRUS E.C.H.O. DANS LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES PRESENTEES PAR NOTRE MALADE

Chez notre petit malade, il a été isolé, à partir des selles, un virus identifié comme un virus E.C.H.O. probable à faible activité cyto-pathogène. Il apparaît bien difficile, si l'on s'en tient aux critères virologiques, cliniques et épidémiologiques énoncés par THIEFFRY, dont les travaux font autorité en la matière, d'en faire l'agent causal des manifestations neurologiques observées. THIEFFRY souligne, avec force, dans une publication récente, combien on risquerait « d'étendre à la légère des cadres nosologiques dans le jeu très excitant d'accoler un virus en quête d'une maladie à une maladie en quête d'un virus ». Il conclut que, dans l'exploration systématique du cadre des affections aiguës du système nerveux, « le doute méthodique est préférable à l'acceptation facile, par le clinicien, un peu ébloui par la virologie moderne ».

Il paraît, par contre, plus tentant de considérer le virus E.C.H.O. isolé comme un virus de sortie. Les infections de sortie ou infections par germes de sortie sont, en effet, des entités bien connues ; il s'agit des diverses maladies infectieuses résultant de la diminution de résistance de l'organisme, ou de l'exaltation de virulence d'un germe latent sous l'influence d'un « agent provocateur » (GOUNELLE). Cet agent provocateur peut être un phénomène physique, un produit chimique, une maladie microbienne, un sérum thérapeutique ou un vaccin. Les premières « infections » de sortie post-vaccinales ont été observées chez l'animal à la suite des vaccinations pasteuriennes contre la morve, le rouget, le charbon symptomatique et décrites en 1902 par LECLAINCHE et VALLÉE. Ces auteurs avaient montré que l'injection de vaccin, en pareil cas, permet le développement de l'hôte latent « grâce à la diminution de la résistance de l'organisme qu'elle provoque ».

Chez l'homme, ces infections de sortie sont rares si on les compare au grand nombre d'injections vaccinales pratiquées. Mais il ne faut pas oublier que d'innombrables cas n'ont pas été publiés, soit que la relation de causalité entre l'injection vaccinale et l'accident observé n'ait pas été évoquée, soit même que l'on n'ait pas voulu nuire à l'essor des vaccinations. Les infections de sortie à germe figuré — en particulier tuberculeuses — ont d'abord été identifiées, mais on connaît maintenant d'authentiques infections virales de sortie.

Dans cette optique, la notion de biotropisme vaccinal apparaît ; le virus deviendrait ainsi pathogène à la suite d'un affaiblissement de l'organisme, souvent latent cliniquement, ou même simplement de modifications humorales ou métaboliques induites chez le sujet par l'injection de vaccins. Ces perturbations favoriseraient le développement ou l'action cyto-toxique d'un virus qui, dans des conditions normales, n'aurait pas été capable d'une virulence assez grande pour engendrer les manifestations cliniques observées.

En fait, pour séduisante qu'elle soit, une telle hypothèse ne parvient pas, dans le cas particulier, à emporter la conviction.

L'existence d'une vaccination D.T. Coq.-Polio. trente-six heures avant le début des troubles, les caractères cliniques et électro-encéphalographiques des manifestations observées superposables aux autres cas retrouvés dans la littérature, la relative fréquence avec laquelle de telles entités morbides ont été notées par les auteurs anglo-saxons et suédois dans les suites d'une vaccination (en particulier quand le vaccin anticoquelucheux est en cause, et quand on pratique des injections associées dans le but de stimuler la production d'anticorps et de réduire le nombre total des injections), incite à penser que le syndrome encéphalitique présenté par notre malade est dû non pas au virus E.C.H.O. probable, isolé dans ses selles et dont, rappelons-le, le faible pouvoir cyto-pathogène n'a pas permis une identification complète, mais bien à la vaccination elle-même, qu'il serait venu compliquer. Il s'intégrerait alors dans le cadre des manifestations neurologiques post-vaccinales que nous allons maintenant envisager.

Deuxième partie

LES MANIFESTATIONS ENCEPHALITIQUES SURVENANT DANS LES SUITES D'UNE VACCINATION

CHAPITRE I

HISTORIQUE

L'existence de manifestations neurologiques de type encéphalitique survenant dans les suites d'une vaccination est admise par la plupart des auteurs. A la lecture des diverses publications consacrées à ce sujet depuis une trentaine d'années, on s'aperçoit que la vaccination anticoquelucheuse est la grande pourvoyeuse de syndromes encéphalitiques post-vaccinaux, alors que la plupart des autres vaccinations sont, dans l'ensemble, extrêmement bien tolérées. Il s'agit là de manifestations neurologiques nettement distinctes de celles qui peuvent émailler le cours d'une coqueluche authentique, et dont la description princeps a été donnée par TROUSSEAU, en 1877.

La première publication concernant les complications neurologiques susceptibles de survenir dans les suites d'une vaccination anticoquelucheuse est l'œuvre d'un Danois, MADSEN, en 1933. Ultérieurement, d'autres cas isolés en furent rapportés par divers auteurs, en particulier par KENDRICK et ELDERING, SAKO et collaborateurs (1945), WERNE et GARROW (1946), BRODY et SORLEY (1947). Cependant, le premier article alarmant est celui de deux auteurs américains (BYERS et MOLL) qui, en 1948, décrivirent 15 cas de manifestations encéphalitiques post-vaccinales ayant entraîné 2 morts ; les autres petits malades ayant de lourdes séquelles sensitivo-motrices et psychiques. Cette publication attira, sur ce sujet, l'attention des auteurs anglo-saxons et, dès lors, les publications se multiplièrent. Il faut citer celles de GLOBUS et KOHN à propos de 2 cas (1949), celles de TOOMEY (1949) qui effectua, aux U.S.A., une enquête de masse et collecta 38 cas de convulsions avec 2 morts et 12 lésions cérébrales irréversibles. Ces 38 cas émanaient de 54 pédiatres, puis GRACE (1950), ANDERSON et MORRIS (1950) et SUTHERLAND (1953) rapportèrent, à leur tour, de nouveaux cas. En 1953, KÖNG, en Suisse, à l'occasion de 2 cas personnels, effectuait une revue de la littérature et concluait qu'en 1951, 82 cas mondiaux de manifestations neurologiques dans

les suites d'une vaccination anticoquelucheuse avaient été publiés. Aux U.S.A., à nouveau, HALPERN et HALPERN, en 1955, firent une nouvelle enquête de masse et mirent en évidence 15 nouveaux cas de convulsions dont un mortel, ce qui semblait témoigner d'une aggravation, compte tenu du plus haut degré de pureté des vaccins. En 1958, BERG fait le point de la situation à l'occasion d'un cas personnel, le septième en Grande-Bretagne, et dénombre 108 cas publiés de complications neurologiques après vaccinations anticoquelucheuses, dont 15 cas mortels. Puis, toujours en 1958, THURSBY-PELHAM et GILES en rapportèrent 6 cas, ANDREWS, 2 cas, et LEIGH et JONES, un cas chacun.

Les publications les plus impressionnantes sont celles d'un auteur suédois, STRÖM, de Stockholm. Celui-ci, en 1960, a dépouillé les réponses à un questionnaire concernant 215.000 enfants ayant subi une vaccination triple, notamment anticoquelucheuse. Il a ainsi montré que 36 enfants furent atteints de manifestations neurologiques ; il y eut 13 cas d'encéphalopathie, dont 4 mortels ; les autres laissant subsister des séquelles plus ou moins importantes. Ces chiffres montrent que les complications neurologiques, après vaccination anticoquelucheuse, surviennent dans une proportion de 1 pour 6.000 et que la mort ou des séquelles définitives se manifestent avec un taux de 1 pour 17.000 vaccinations. Pendant la même période (de 1955 à 1958), STRÖM ne retrouvait que 17 exemples de complications neurologiques sur 725.000 enfants ayant été atteints de coqueluche. Ces chiffres semblaient montrer que l'éventualité de complications neurologiques était six fois plus fréquente après vaccination que lors de la coqueluche spontanée. Aux termes de cette étude, STRÖM se demandait, fort logiquement, si la vaccination anticoquelucheuse était toujours indiquée dans son pays. L'article de STRÖM souleva des critiques vigoureuses portant essentiellement sur l'appréciation des critères de gravité des manifestations observées et de leur relation avec la vaccination. Le Bureau Médical Royal Suédois nomma un Comité pour effectuer une nouvelle enquête, dont les résultats recoupèrent ceux obtenus par le British Medical Council, qui estime que la proportion d'encéphalopathie post-vaccinale ne doit pas s'élever à plus de 1 cas sur 50.000. Ces chiffres sont toutefois notablement supérieurs à ceux retrouvés aux U.S.A. où cette proportion ne dépasse pas 1 cas sur 1.000.000.

En France, ces manifestations encéphalitiques post-vaccinales sont beaucoup plus rares et la littérature est très réduite à ce sujet. Le premier cas en a été rapporté en 1950 par LAPLANE. Récemment, BEAUDOING et collaborateurs en ont publié un nouvel exemple. L'observation que nous rapportons dans le présent travail serait donc

le troisième cas français de complications neurologiques survenu après vaccination polyvalente comprenant la vaccination anticoquelucheuse.

Il est néanmoins difficile de se faire une idée, en France, du risque de complications neurologiques des vaccinations, car la vaccination anticoquelucheuse la plus souvent responsable n'est pas enregistrée par les services de santé, puisqu'en effet il ne s'agit pas d'une vaccination obligatoire.

CHAPITRE II

ETUDE DES FACTEURS ETIOLOGIQUES

L'étude des facteurs étiologiques en cause dans la genèse de manifestations neurologiques dans les suites d'une vaccination doit envisager des faits disparates. Nous envisagerons ainsi successivement :

— la fréquence de ces cas ;

— leur répartition géographique ;

— enfin, les conditions dans lesquelles se développent le plus volontiers ces incidents.

I. — Fréquence

Les complications nerveuses des vaccinations sont rares, puisque la littérature n'en rapporte que 156 cas dans le monde.

II. — Répartition géographique

La répartition géographique des cas est extrêmement frappante, comme le montre le tableau ci-dessous, emprunté au travail de BEAUDOING et collaborateurs :

— U.S.A.	93	observations
— Suède	36	»
— Grande-Bretagne	16	»
— Suisse	2	»
— Danemark	2	»
— Canada	2	»
— Argentine	1	»
— Uruguay	1	»
— France	3	»

Ces chiffres appellent deux sortes de commentaires :

a) Un examen rapide confirme la très nette prédominance des complications neurologiques des vaccinations dans les pays anglo-saxons et nordiques, la Suède en particulier. Il ne semble pas, cependant, que l'on puisse mettre en évidence un facteur racial précis prédisposant à ces complications.

b) Une étude plus approfondie montre que, mise à part l'étude de Ström, — et nous avons vu les critiques soulevées par l'article de cet auteur, — les complications deviennent de plus en plus rares, alors qu'au contraire le nombre d'enfants vaccinés augmente chaque année. Ainsi, aux U.S.A., où l'on compte le plus grand nombre de complications graves, la dernière publication remonte à 1953. On peut dès lors se demander si un soin plus grand n'est pas apporté à la préparation des lots de vaccins. Cependant, bien qu'aux U.S.A. la dernière publication remonte à l'année 1953, il est curieux de noter que dans le *Year Book of Pediatrics* de 1963-1964, Niels L. Low déclare admettre, au service de neurologie infantile du Columbia Presbyterian Medical Center, trois nouveaux malades par an pour des troubles moteurs mineurs et un retard intellectuel consécutifs à la vaccination anticoquelucheuse pratiquée isolément ou en association.

III. — Conditions favorables au développement de complications neurologiques

a) Incidence du type de la vaccination sur le développement des accidents :

Les vaccinations antidiphtériques et antitétaniques ne paraissent pas capables, à elles seules, d'entraîner le développement d'un syndrome encéphalitique. Par contre, le vaccin anticoquelucheux semble en être le principal responsable, puisque Beaudoing et collaborateurs le retrouvent en cause dans 112 cas se répartissant de la façon suivante :

— Vaccin anticoquelucheux isolé	28 cas
— Vaccin D + Coq	17 »
— Vaccin D + T + Coq	67 »

La prédominance des manifestations neurologiques après injection vaccinale polyvalente est donc nette. C'est ce type de vaccination qui avait été exécuté chez notre petit malade. Ces chiffres paraissent bien démontrer le rôle du vaccin anticoquelucheux dans le développement d'une « encéphalite post-vaccinale ». D'ailleurs, les travaux récents n'envisagent que cette étiologie vaccinale.

b) Caractères du vaccin anticoquelucheux :

Le vaccin anticoquelucheux est préparé à partir de plusieurs souches de bacille de Bordet-Gengou, souches S en phase I selon la terminologie de Leslie et Gardner. Ceux-ci sont tués par l'acide éthylmercurithiosalicylique à la concentration de 1/10.000e. Il existe deux types de vaccin anticoquelucheux suivant que le vaccin est utilisé en suspension aqueuse simple ou avec addition de sels d'alumine. Il semble que le vaccin adsorbé confère une immunité supérieure, de plus longue durée et chez un pourcentage plus élevé d'enfants que les vaccins simples. Ces vaccins, utilisés à partir du troisième mois pour le vaccin anticoquelucheux seul, et à partir du sixième mois pour les vaccins D.T.C. et D.T.C.-Polio., confèrent une immunité forte et durable. Debré et Zourbas ont ainsi vacciné 44 enfants très exposés à la contagion et n'ont observé que 4 cas de coqueluche bénigne. Ce résultat leur permet de conclure à l'efficacité certaine du vaccin anti-coquelucheux. De l'analyse des cas d'accidents encéphalitiques publiés après vaccination anticoquelucheuse, il ressort que vaccin simple et vaccin adsorbé ont été l'un et l'autre incriminés dans la genèse de telles complications.

c) Influence du nombre d'injections :

Beaudoing et collaborateurs se sont attachés, par l'étude de 105 cas, à déterminer le numéro de l'injection ayant déclenché l'encéphalopathie vaccinale. Les résultats de leur enquête sont groupés dans le tableau suivant :

— 1re injection	48 cas
— 2e »	36 »
— 3e »	18 »
— 4e »	3 »

On voit donc que, dans près de 50 % des cas, c'est la première injection qui est responsable des accidents nerveux. C'est bien ce que nous avons observé chez notre malade.

d) Date d'apparition des troubles par rapport a l'injection :

Complétant leur enquête, Beaudoing et collaborateurs ont tenté de préciser le délai s'écoulant entre l'injection vaccinale causale et l'apparition des complications nerveuses. Sur 105 cas, ils ont trouvé des délais de :

— 0 à 24 heures dans	79 cas
— 24 à 48 heures dans	10 »
— 3e jour	5 »
— 4e jour	11 »

Ainsi, dans les trois quarts des cas, les désordres neurologiques apparaissent dans les heures qui suivent la vaccination. Dans l'observation que nous rapportons, les vomissements sont apparus le soir même et la perte de connaissance quarante-huit heures après l'acte vaccinal.

e) L'ÉTUDE DES ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES OU PERSONNELS N'EST PAS DÉMONSTRATIVE :

— On retrouve des antécédents allergiques, sans plus de précision, chez les parents, dans quelques cas (BRORSON : 3 fois sur 21 cas observés).

— Dans des cas limités, on a pu noter un « mordançage cérébral » : convulsions au cours des oreillons dans un cas d'ANDERSON, ayant préparé, peut-être, le terrain neurologique à l'agression vaccinale, traumatisme crânien, cinq jours avant la vaccination dans l'observation de SUTHERLAND (enfant de onze mois qui était tombé de sa voiture et s'était fait mal à la tête); dispositions particulières pour développer des convulsions hyperpyrétiques (W. CHAS COCKBURN).

— Dans certains cas, enfin, des anomalies pondérales étaient notées ; c'est ainsi que, dans une observation de WERNE et GARROW, il s'agissait de jumeaux nés prématurément et que, dans le cas de BEAUDOING et collaborateurs, le poids de naissance à terme n'était que de 2,500 kg ; mais l'enfant, âgé de dix mois lors de la vaccination, avait eu une croissance normale.

— La plupart du temps, il s'agit d'enfants en bonne santé apparente ; c'est le cas de notre petit malade.

En résumé : relative rareté mais fréquence dans les pays anglo-saxons et nordiques, survenue élective dans les suites proches d'une vaccination anticoquelucheuse isolée ou surtout associée pratiquée dans le but d'exalter la formation d'anticorps, le plus souvent après la première injection vaccinale, chez des enfants en bonne santé apparente et sans antécédents notables, telles sont les caractéristiques étiologiques des complications neurologiques de ces vaccinations.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

Les tableaux cliniques réalisés par les syndromes encéphalitiques survenant dans les suites d'une vaccination sont variables. Ils sont cependant réunis par le fait que, dans 75 % des cas, ils surviennent moins de vingt-quatre heures après l'injection déclenchante. Schématiquement, pour plus de clarté, on peut, avec BEAUDOING, en distinguer deux grands aspects cliniques :

— les formes majeures ;

— les formes mineures ;

que nous étudierons successivement. Nous examinerons ensuite les séquelles des formes majeures et nous envisagerons, enfin, quelle valeur on peut accorder aux perturbations électro-encéphalographiques post-vaccinales dans les rares cas où de telles manifestations ont été constatées.

I. — Les formes majeures

Ce sont surtout ces aspects cliniques, toujours impressionnants, parfois dramatiques, qui ont été colligés. La lecture des diverses publications qui leur ont été consacrées permet d'en tracer un tableau typique, fait de manifestations stéréotypées.

Lors de l'épisode aigu initial, les symptômes neurologiques sont au premier plan. Il s'agit, en règle, de convulsions généralisées ou localisées à un hémicorps, auxquelles, rapidement, s'associent des troubles de la conscience. Ceux-ci se perfectionnent et il se constitue un état stuporeux aboutissant fréquemment au coma.

Parallèlement, se manifestent :

• DES SIGNES GÉNÉRAUX : la fièvre est le plus souvent élevée et la température peut atteindre 40°. Ce n'est cependant pas constant. La

température du malade d'Anderson et Davis n'a pas dépassé 38° et d'autres observations font état d'un certain degré d'hypothermie. Rappelons que notre malade avait, à son admission, une température centrale à 37°5, a effectué un clocher fébrile à 39° le lendemain, mais que la température était revenue définitivement à la normale quarante-huit heures après son admission.

• Des symptomes digestifs, comportant en particulier des vomissements dont l'origine cérébrale est vraisemblable. Les troubles du transit sont rarement mentionnés. Dans le cas que nous rapportons, les vomissements ont été le symptôme initial. Ils étaient particulièrement intenses et sont responsables de l'acidose métabolique avec hypochlorémie constatée chez notre malade. Cette perturbation biologique est également retrouvée à la lecture de l'observation rapportée par Beaudoing et ses collaborateurs. Le transit était moins perturbé, puisqu'on a noté qu'une diarrhée peu intense et transitoire.

• A l'examen, des anomalies neurologiques sont constamment retrouvées. Il s'agit, en règle :

a) De symptômes pyramidaux :
— exagération des réflexes tendineux qui sont vifs, polycinétiques et diffusés ;
— signe de Babinski.

Ces signes peuvent être généralisés : bilatéraux et symétriques. Ailleurs, ils ont une topographie localisée, en particulier hémi-corporelle. Ils confirment, de toutes façons, la réalité de l'atteinte hémisphérique.

b) Un certain degré d'hypotonie est souvent noté comme dans le cas de Berg.

c) Les signes méningés manquent le plus souvent.

d) Il n'existe également aucun signe de tétanie.

• Les examens complémentaires révèlent :

— Au fond d'œil, un aspect normal. Il n'y a, en particulier, aucun signe d'hypertension intra-crânienne.
— A la ponction lombaire, un liquide céphalo-rachidien clair, non hypertendu, cytologiquement et chimiquement normal.
— A la numération - formule sanguine, des chiffres en règle normaux, encore que certaines observations fassent état d'une leucocytose d'origine centrale.
— Le bilan ionique : outre l'acidose métabolique constatée dans plusieurs observations dont la nôtre, et que nous avons men-

tionnée plus haut, certaines observations, notamment celles d'Anderson et Davis et la nôtre, font état d'une hyper-azotémie franche, respectivement à 1,07 g par litre et à 2,40 par litre. Ces perturbations sont d'ailleurs transitoires et, en l'absence de commémoratif concernant les fonctions rénales et la diurèse, nous ne savons comment interpréter cette hyper-azotémie.

— L'électro-encéphalogramme, quand il est pratiqué lors de la phase aiguë de la maladie, montre des perturbations sévères de l'activité électrique du cerveau. Celles-ci, sans être spécifiques, sont particulières par :
  — leur morphologie : l'activité physiologique a disparu pratiquement en totalité ; on se trouve en présence d'un tracé fait de grandes ondes lentes de 1 à 2 cycles par seconde, de type δ, ayant une réactivité faible tant à la stimulation lumineuse intermittente qu'à l'ouverture des yeux et lors d'incitations sensorielles diverses ;
  — leur topographie : ce processus pathologique est diffus, le tracé étant altéré dans son ensemble. Il n'y a, à ce stade, aucun signe en foyer, la focalisation des lésions pouvant apparaître ultérieurement au cours de l'évolution.

L'évolution à court terme de cette agression cérébrale aiguë est variable. Elle peut se faire vers la mort, en quelques heures ou en quelques jours, du fait de l'aggravation des symptômes précités. La mort survient dans un coma profond, associé à des phénomènes convulsifs. Cette éventualité n'est pas exceptionnelle, puisqu'une évolution mortelle est retrouvée dans 4 cas sur 18 observations personnelles de Ström, dans 15 cas sur 107 observations colligées par Berg. En fait, la gravité de ces manifestations encéphalitiques post-vaccinales incite à porter d'emblée un pronostic réservé. Dans d'autres cas, on note une survie, mais très rapidement apparaît une détérioration mentale profonde ou même un tableau neurologique grave, rigidité de décérébration par exemple. Le pronostic de tels cas est évidemment très sombre.

II. — Les formes mineures

Il s'agit là d'accidents beaucoup moins sévères. Dans cette éventualité, à la suite d'une vaccination, l'enfant présente un état de somnolence transitoire, avec convulsions généralisées ou localisées dans

les vingt-quatre premières heures. En quelques jours, toute manifestation pathologique a disparu, comme dans le cas rapporté par SUTHERLAND qui, après une troisième injection vaccinale, associée D.T. Coq., développa un syndrome pyramidal isolé. De même, 20 cas sur les 21 observations rapportées par BRORSON entrent dans cette rubrique.

III. — Evolution à distance

L'évolution à long terme varie en fonction de la gravité initiale des manifestations observées.

a) Les formes mineures des encéphalopathies post-vaccinales guérissent habituellement sans séquelles. Elles n'en constituent pas moins une contre-indication formelle à la poursuite de la vaccination déclenchante.

b) Tout autre est l'avenir des formes majeures de ces encéphalopathies. L'évolution sera appréciée par :

— des bilans cliniques et neurologiques pratiqués à intervalles réguliers

— des électro-encéphalogrammes. Et l'examen des tracés électriques recueillis constitue l'un des moyens les plus précieux pour suivre l'évolution de la maladie ;

— éventuellement, dans certains cas, par des examens particuliers (pneumo-encéphalographie gazeuse, notamment).

L'évolution de ces formes se fait selon deux modalités schématiques :

α) Elle peut être entièrement favorable : les malades guérissent complètement et ne conservent aucune séquelle de cet épisode encéphalitique aigu. C'est le cas de notre malade, dont l'état clinique est strictement normal, ainsi que son tracé électro-encéphalographique.

β) Elle peut être assombrie par la persistance de séquelles :

Il est difficile de se faire une idée précise sur la nature et la fréquence des séquelles, car la plupart des observations ne fait état que d'un recul limité. Cependant, dans l'ensemble, elles paraissent graves. BRODY fait état de 50 % de guérisons, sans donner plus de précisions. Mais, dans un tiers des cas, il persiste des lésions importantes du système nerveux central. STRÖM, dans sa statistique plus détaillée de 18 observations, relate seulement 5 cas de guérison sans séquelles, soit 28 %. BERG, à partir de 127 cas, trouve, lui, 30 % de séquelles.

Les séquelles les plus fréquentes semblent être :

a) La persistance de troubles moteurs de type spastique. Le malade d'ANDERSON et DAVIS présente ainsi une hémiplégie droite qui, un an après sa survenue, semble en voie de régression. Celui de BEAUDOING et collaborateurs conserve une hémiplégie droite qui paraît fixée, deux ans après l'apparition des manifestations encéphalitiques. La rééducation motrice aide à combattre ces séquelles motrices, mais ne constitue qu'un traitement palliatif dont l'efficacité est partielle.

b) Un simple retard du développement moteur.

c) Un retard du développement mental, ou même la possibilité d'une détérioration mentale progressive : c'est le cas du malade n° 2 de BRODY, qui présente une atrophie corticale à l'encéphalographie gazeuse. C'est également le cas du malade rapporté par BYERS et MOLL.

d) Au minimum, des troubles mineurs du caractère à type d'instabilité, de fatigabilité ou de débilité mentale légère (cas de la malade rapporté par ANDRÉ-BALISAUX).

e) L'existence de troubles sensoriels à type de surdité ou de cécité (cas de CHAKRAVORTY).

f) Et surtout l'apparition d'un foyer épileptogène, se traduisant cliniquement par des crises comitiales de type variable et un tracé électro-encéphalographique altéré et dysrythmique comportant, dans une zone limitée du cortex, de nombreuses pointes et ondes lentes. L'électro-encéphalogramme est, dans ce cas, particulièrement précieux, car il permet de suivre, de façon précise, l'évolution de ce foyer épileptogène. L'existence de manifestations comitiales comme séquelles est fréquemment notée (BEAUDOING, ANDRÉ-BALISAUX, BERG).

En outre, ces manifestations neurologiques et neuro-psychiques peuvent se combiner en proportion variable suivant chaque malade. C'est ainsi que la malade d'ANDRÉ-BALISAUX présentait conjointement des crises comitiales et des troubles du caractère, que le malade de BEAUDOING et collaborateurs conservait une hémiplégie droite fixée et des crises comitiales comme séquelles de sa maladie.

Ces séquelles trouvent leur explication dans les lésions anatomiques provoquées par l'encéphalopathie vaccinale. Certes, les vérifications anatomiques ont été rares ; néanmoins, on peut, à la lecture des observations publiées, se faire une idée valable des lésions cérébrales qui constituent le substratum des séquelles neurologiques observées. L'encéphalite post-vaccinale peut laisser une thrombose vasculaire grave, comme dans le cas d'ANDERSON-MORRIS, aboutis-

sant, au bout de sept mois, à une atrophie cicatricielle et une hydrocéphalie homo-latérale à vacuo. On peut en rapprocher la dilatation ventriculaire unilatérale constatée chez la petite malade d'André-Balisaux. Ailleurs, existent des lésions multiples et diffuses comme dans le cas de Ruede. Mais les altérations diffuses peuvent régresser sur une grande partie de l'encéphale et se concentrer de plus en plus sur un foyer restreint, cliniquement muet mais électriquement actif. Ce foyer peut finalement se traduire par une atrophie cérébrale uniforme ou en secteur.

— IV —

Pour être complet, il faut mentionner, au terme de cette étude, les travaux effectués en 1962 par B. Hellström. Devant la gravité des formes majeures de ces encéphalopathies dont nous avons vu la particulière fréquence en Suède, Hellström a recherché, dans un but prophylactique, s'il existait des modifications du tracé électro-encéphalographique chez des enfants pris au hasard et devant être vaccinés contre la coqueluche. Dans ce but, il a exécuté des électro-encéphalogrammes chez 84 enfants bien portants, âgés de trois à douze mois, avant la vaccination, et à des intervalles réguliers après elle. Il a fait de même chez 5 autres enfants qui avaient présenté un état fébrile plus ou moins prolongé avec pâleur et état de choc transitoires après une injection vaccinale triple associée, témoignant d'un certain degré d'intolérance à la vaccination. Hellström, aux termes de son étude, n'a pu mettre en évidence d'anomalies électro-encéphalographiques significatives chez les enfants qu'il a examinés. Des variations considérables ont certes été notées, lors de l'étude des différents tracés relativement à l'incidence d'ondes lentes. Mais ces variations sont probablement dues à l'existence de différents niveaux de veille et de sommeil, ainsi qu'à d'autres facteurs difficilement contrôlables, et il ne semble pas que la vaccination joue un rôle quelconque dans leur développement.

Hellström conclut que : « Les complications neurologiques de la vaccination anticoquelucheuse sont des accidents rares et imprévisibles et qu'il n'y a aucune preuve que le cerveau soit affecté, de quelque manière que ce soit, par de telles injections ».

Mais de son côté, Niels L. Low, dans une étude antérieure, trouva des modifications électro-encéphalographiques marquées chez 2 enfants sur 83 qu'il avait vaccinés (43 avaient reçu la vaccination anticoquelucheuse et le reste la vaccination D.T. Coq.).

Ce qui fait que la conclusion d'HELLSTRÖM n'est pas acceptée par Frédéric A. GIBBS, qui estime que l'étude d'HELLSTRÖM est fondée sur un nombre insuffisant de cas, compte tenu de l'extrême rareté des encéphalopathies post-vaccinales : on peut très bien, en effet, étudier une série de 100 enfants sans avoir d'anomalies électro-encéphalographiques, ce qui n'autorise pas pour cela à conclure que la vaccination anticoquelucheuse ou triple associée n'engendre pas de perturbations électro-encéphalographiques.

On remarque donc que si la réalité des formes majeures et mineures des encéphalopathies post-vaccinales est indiscutable, certains auteurs posent le problème de l'existence de formes infra-cliniques réduites à de simples perturbations électro-encéphalographiques. La découverte de telles anomalies au décours, par exemple, d'une première injection, devrait naturellement constituer une contre-indication formelle à la poursuite de la vaccination. Mais il faudrait, pour cela, soumettre à un électro-encéphalogramme systématique tous les enfants vaccinés, et l'on imagine les difficultés engendrées par la mise en œuvre d'une telle mesure. En outre, l'extrême rareté de ces formes purement électriques n'incite pas à rendre obligatoire la pratique d'un électro-encéphalogramme au décours d'une vaccination anticoquelucheuse ou triple associée.

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Soulignons d'emblée l'extrême difficulté du diagnostic « d'encéphalite post-vaccinale » dont la symptomatologie clinique n'a rien de franchement spécifique, tout comme celle de l'encéphalite vaccinale venant compliquer une vaccination jennérienne. Rappelons à propos de cette dernière que DOLGOPOL fit, à New York, en 1947, l'étude anatomique de 8 cas de soi-disant encéphalite vaccinale, et trouva 2 méningites tuberculeuses, une tumeur cérébrale, une complication cérébrale d'hypertension artérielle, une hépatite aiguë et une myocardite aiguë. Il n'est donc malheureusement pas très simple d'éliminer toute coïncidence et nous croyons qu'il est nécessaire de suivre un raisonnement clinique rigoureux et de s'entourer d'investigations para-cliniques poussées. C'est pourquoi le diagnostic différentiel des syndromes encéphalitiques post-vaccinaux passe par plusieurs étapes :

- ELIMINER UNE MALADIE COÏNCIDENTE :

Devant un syndrome encéphalitique survenant chez un enfant ou un nourrisson, il est de bonne règle de discuter diverses étiologies :

— Des perturbations métaboliques souvent en cause dans la genèse des convulsions de l'enfance, et dont la déshydratation, l'hyperhydratation cellulaire avec hyponatrémie, l'hypernatrémie, l'hypocalcémie et l'hypoglycémie sont les plus fréquentes.

— Une méningite (d'où l'absolue nécessité d'une ponction lombaire systématique), un épanchement sous-dural.

— Une thrombo-phlébite cérébrale.

— Une intoxication (gouttes nasales contenant un vaso-constricteur, théophylline, vermifuge, I.N.H., pommades à base de bore, produits ménagers...).

— Une comitialité dont il faudra préciser le caractère primitif ou secondaire.

— Des lésions nerveuses héréditaires et congénitales.

— Une éventuelle néoformation intra-crânienne.

— Surtout, les diverses manifestations encéphalitiques d'origine infectieuse, bactérienne ou virale, en particulier les encéphalites de la coqueluche, des oreillons, de la rougeole, de la rubéole, de la poliomyélite, de la grippe, de l'ornithose, plus rarement de l'herpès, de la mononucléose infectieuse, des virus A. P. C. coxsackie ou des virus lymphotropes.

Le contexte clinique permet, le plus souvent, d'en faire le diagnostic, que viendront confirmer les examens complémentaires.

• *En fait,* le rôle étiologique de la vaccination anticoquelucheuse ou triple associée D.T. Coq. est affirmé par *l'interrogatoire* qui retrouve rapidement la notion d'une injection vaccinale vingt-quatre ou quarante-huit heures plus tôt. Cependant, tous les problèmes diagnostiques ne sont pas encore résolus.

a) On doit, en particulier, ne pas confondre ces manifestations encéphalitiques :

— ni avec des convulsions hyperpyrétiques ;

— ni avec des hypocalcémies à forme convulsive révélées par la fièvre post-vaccinale ;

— ni avec des manifestations cérébrales d'origine métabolique secondaires aux troubles digestifs parfois sérieux qui suivent la vaccination.

b) En outre, il n'est malheureusement pas très simple d'éliminer toute coïncidence et, en présence d'une encéphalite qui a pu être déclenchée par la vaccination anticoquelucheuse ou triple D.T. Coq., il convient — par les cultures et les réactions sérologiques — de rechercher systématiquement l'existence concomitante d'une maladie à virus habituellement ou « occasionnellement » neurotrope.

c) Et si, comme dans notre observation, un entéro-virus est découvert, il est bien difficile de conclure. En effet :

— pour certains auteurs, le diagnostic d'encéphalite déclenchée par la vaccination ne peut plus être porté avec certitude, l'atteinte neurologique pouvant être mise sur le compte de l'une ou l'autre de ces deux affections (Larbre, Hermier, Freycon, Sterlin) ;

— par contre — et c'est là l'avis de Thieffry — il est bien difficile d'affirmer que l'entéro-virus isolé est bien le responsable de la maladie : « Il s'agit en effet de germes d'une extraordinaire diffusion responsables d'un nombre immense d'infections occultes, ce qui rend les coïncidences toujours possibles. »

Nous nous rallions volontiers, en ce qui nous concerne, à l'opinion de THIEFFRY, et cela pour deux raisons :

1° Le virus E.C.H.O. (probable), isolé des selles de notre malade, donne rarement des manifestations neurologiques.

2° Sa cytotoxicité était faible, puisqu'elle n'a pu permettre une identification plus précise.

Il vaut mieux « dire parfois des erreurs que de se taire : cela devient sujet de discussion et le vrai se découvre » (DIDEROT).

C'est pourquoi nous admettons donc, jusqu'à plus ample informé, que c'est bien la vaccination D.T. Coq.-Polio. qui a déclenché les manifestations neurologiques observées chez notre petit malade.

CHAPITRE V

PATHOGENIE

La pathogénie des manifestations neurologiques compliquant une vaccination anticoquelucheuse ou triple associée D.T. Coq. est imprécise, et de nombreuses hypothèses ont été soulevées pour tenter d'expliquer la survenue de ces troubles. Schématiquement, elles peuvent se grouper en deux grandes rubriques que nous étudierons successivement :

— *rôle de la vaccination elle-même ;*
— *rôle du terrain.*

I. — Rôle de la vaccination

Tous les auteurs s'accordent à rendre la vaccination anticoquelucheuse responsable des manifestations neurologiques. On a néanmoins discuté pour savoir si le *primum movens* de ces incidents était constitué par le vaccin lui-même, la technique ou les modalités de la vaccination.

a) La première hypothèse soulevée a été celle du ROLE PATHOGÈNE DU BACILLE DE BORDET-GENGOU lui-même. On sait, en effet, que BORDET et GENGOU avaient suspecté la production de *toxine* quand, en 1906, ils avaient donné la description originale d'*Hemophilus pertussis*. Il était dès lors tentant de rapprocher les manifestations neurologiques post-vaccinales de celles observées lors des coqueluches spontanées. En effet, le vaccin anticoquelucheux est, nous l'avons vu, constitué de corps microbiens tués, et on s'est demandé si les accidents encéphalitiques n'étaient pas dus à la présence de toxines dans un vaccin mal lavé. Cette toxine serait également responsable de la toux coqueluchoïde que l'on a pu parfois observer après vaccination.

b) De même, a été invoqué, dans la genèse de ces complications neurologiques de la vaccination anticoquelucheuse, le rôle d'une CONTAMINATION PATHOGÈNE ou d'un ACCIDENT LORS DE L'INJECTION.

c) Enfin, certains auteurs ont pensé que l'INJECTION DE L'ANTIGÈNE VACCINAL pouvait exalter la virulence d'un virus neurotrope jusqu'alors latent. C'est là le phénomène de « biotropisme », et nous avons vu antérieurement qu'il était délicat d'accorder un rôle pathogène certain à un virus « de sortie », puisque le problème s'est posé à l'occasion de notre observation.

Les diverses hypothèses mettant en exergue la nocivité de la vaccination ne suffisent donc pas à emporter la conviction. Force est donc de se tourner, pour expliquer ces phénomènes, vers une susceptibilité particulière du sujet vacciné : c'est la notion de terrain que nous allons maintenant envisager.

II. — Rôle du « terrain »

Le rôle du terrain dans le développement des manifestations neurologiques dans les suites d'une vaccination anticoquelucheuse a été soutenu, en 1954 par J. MARIE, G. SÉE et E. ELIACHAR. Ces auteurs pensent, en effet, que le « terrain expliquerait mieux pourquoi certains enfants sont atteints de convulsions et d'autres pas ».

Nous allons tenter de préciser les principaux facteurs qui, selon les divers auteurs, permettent de reconnaître ce « terrain » personnel favorisant des réactions encéphalitiques post-vaccinales.

a) Le rôle d'une PRÉDISPOSITION PERSONNELLE a été soutenu par SUTHERLAND. BYERS et MOLL insistent sur le fait que de tels accidents seraient plus fréquents dans le sexe masculin. Ils publient, en effet, à l'appui de cette affirmation, 15 cas d'accidents neurologiques post-vaccinaux dont 12 sont survenus chez des garçons.

b) UNE TARE BIOLOGIQUE CONSTITUTIONNELLE OU ACQUISE pourrait également être en cause. On connaît la fréquence des complications de la vaccination antivariolique chez les sujets présentant une agammaglobulinémie ou chez les sujets lymphopéniques, quelle que soit l'origine de ces perturbations hématologiques. Peut-être la vaccination anticoquelucheuse pourrait-elle donner lieu à des complications lorsqu'elle est pratiquée chez des enfants porteurs d'une telle tare ? Ce n'est là qu'une hypothèse, qu'aucune observation n'est venue jusqu'à présent confirmer.

c) La découverte d'antécédents neurologiques personnels ou familiaux (Byers et Moll) possède, par contre, une valeur d'orientation plus grande. Quel que soit le type du « mordançage cérébral », convulsions hyperpyrétiques (W.C. Cockburn) lors d'une maladie infectieuse antérieure (Anderson et Davis) ou traumatisme crânien (Sutherland), la majorité des auteurs, en accord avec Ludo van Bogaert, estime que « toute atteinte congénitale ou acquise des centres nerveux ou des conducteurs périphériques favorise la perméabilité méningo-vasculaire et prédispose aux réactions d'hyperallergie du système nerveux ».

d) Car, en fait, la conception pathogénique la plus communément admise, à l'heure actuelle, pour expliquer la survenue des syndromes encéphalitiques post-vaccinaux est qu'il s'agit là de *phénomènes allergiques.*

En dépit de l'opinion de W.C. Cockburn qui prétend que « l'anaphylaxie est apparemment une complication fort rare », le rapport de Ludo van Bogaert qui, en 1931, présentait déjà la thèse allergique, contenait une expérimentation qui demeure solide. Ces données expérimentales sont corroborées par un certain nombre d'observations cliniques particulièrement démonstratives. Citons l'observation de Madsen (1933) qui rapporte un cas d'anaphylaxie chez un nouveau-né après la deuxième injection de vaccin, et celle de Werne et Garrow (1946) qui citent le cas de jumeaux morts subitement seize à vingt heures après la deuxième injection d'antigènes associés. Il faut surtout mentionner, à l'appui de cette thèse, le cas particulièrement instructif et redoutablement impressionnant, rapporté par Brody en 1947. Il s'agit d'un enfant qui, au cours des trois injections vaccinales associées, présentait des manifestations neurologiques transitoires : somnolence, troubles de la miction, parésies flasques. Mais les manifestations étaient chaque fois plus prononcées et d'apparition plus précoce. Dans l'intervalle, l'enfant ne retrouvait jamais son « status antérieur ». Il y avait donc une aggravation progressive, et l'enfant est mort à dix-huit mois, après un test cutané au vaccin anticoquelucheux pratiqué dans un but diagnostique.

Quelle que soit la dénomination employée par les divers auteurs : état allergique ou pathergique du système nerveux, sensibilisation spécifique ou non spécifique (Anderson et Davis), conflit antigène-anticorps (Ferraro), sensibilisation (Brody in Sutherland, Beaudoing et Collaborateurs), allergie (André-Balisaux, Rigal), anaphylaxie (Cockburn), l'hypothèse allergique paraît démontrée, même si son mécanisme demeure encore obscur. On peut imaginer, avec Beaudouing et Collaborateurs, que le lieu de sensibilisation serait le

système neuro-vasculaire. Il s'agirait d'un conflit antigène-anticorps avec libération d'histamine, ce qui déclencherait une irritation globale du système sympathique. Cette irritation entraînerait à son tour un spasme vasculaire cérébral avec les phénomènes qui en découlent, à savoir vaso-dilatation capillaire, exsudation et hémorragie. Ultérieurement, apparaîtrait une atrophie cicatricielle, qui s'accompagne très souvent d'une hydrocéphalie unilatérale. André-Balisaux se montre en accord complet avec cette conception. Les examens nécropsiques sont assez rares, mais une observation allemande de Mittelmeier — encéphalite à évolution fatale survenant au décours d'une injection vaccinale antidiphtérique — vient étayer cette hypothèse pathogénique.

Il s'agirait, en somme, d'une réaction comparable à celle du phénomène de Scharwtzman-Sandrelli. Sans doute, comme le souligne Rigal, « l'allergie ne s'extériorise qu'au niveau du système nerveux chez des sujets qui s'immunisent mal. Mais alors rien ne permet de les distinguer des autres avant l'acte vaccinal, ce qui rend difficile toute prophylaxie ».

CHAPITRE VI

TRAITEMENT

Nous devons envisager, dans ce chapitre, deux ordres de faits :

1) Le traitement des manifestations encéphalitiques post-vaccinales au stade aigu.

2) Leur prévention en raison de la gravité que la plupart des auteurs s'accorde à leur reconnaître.

I. — Traitement des encéphalites post-vaccinales

Il ne présente pas de grande originalité et, de ce point, ne mérite pas beaucoup de discussion. Il consiste surtout à essayer de passer un cap difficile en luttant contre les perturbations hydro-électriques qui pourraient elles-mêmes entraîner des séquelles.

Les médications importantes sont, d'une part, les traitements symptomatiques, d'autre part, la corticothérapie.

a) Il n'y a pas lieu d'insister longuement sur les premiers, sinon pour marquer l'importance, chez le nourrisson, de la lutte contre l'hyperthermie et les éventuels troubles métaboliques ou respiratoires.

On tirera donc bénéfice :

— de la réfrigération en cas d'hyperthermie importante ;
— d'une réhydratation associant du sérum glucosé, salé et éventuellement bicarbonaté, exactement calculée, et surveillée par la pratique de bilans ioniques répétés ;
— de sédatifs et de barbituriques qui seront administrés à la demande :
  — gardénal sodique intra-musculaire ;
  — chloral intra-veineux ;
  — éventuellement largactil ;

— des antibiotiques seront prescrits pour prévenir d'éventuelles surinfections ;
— de même, on pourra utiliser des tonicardiaques (digitaline) en cas de tachycardie importante ou de défaillance cardiaque ;
— enfin une aspiration, voire une trachéotomie avec ou sans respiration assistée, seront utiles en cas de troubles respiratoires.

b) *Les corticoïdes* semblent avoir un intérêt majeur dans le traitement curatif de ces manifestations encéphalitiques survenant dans les suites d'une vaccination anticoquelucheuse. Ils ont déjà été employés dans le traitement des encéphalites compliquant une vaccination jennérienne, où ils ont donné d'excellents résultats à Cohen-Solal, administrés par voie générale. Ehrengut affirme même que, dans les encéphalites vaccinales, l'hydrocortisone intra-rachidienne se montre beaucoup plus efficace.

Notre malade a reçu des corticoïdes par voie générale sous forme d'hémisuccinate d'hydrocortisone administré par voie veineuse et a guéri sans séquelles. Par contre, dans l'observation de Beaudoing et collaborateurs, ont persisté une hémiplégie droite et des crises d'épilepsie en dépit de l'administration d'A.C.T.H. Peut-être, les corticoïdes sont-ils d'autant plus efficaces qu'ils sont employés plus tôt ? Ils doivent, en tous cas, être systématiquement administrés.

II. — Prévention des accidents

La prévention des accidents neurologiques compliquant une vaccination anticoquelucheuse est, par contre, beaucoup plus importante en raison de la gravité immédiate de telles manifestations et du risque sérieux de séquelles motrices, convulsives ou psycho-intellectuelles. La plupart des auteurs admet qu'un certain nombre de précautions doivent être prises lors de la vaccination anticoquelucheuse, dans le but d'effectuer la prophylaxie de telles complications.

a) *En premier lieu,* il paraît souhaitable de chercher à éviter les *vaccinations inutiles* (Rigal). Celles-ci sont plus fréquentes qu'on ne l'imagine, et une des premières préoccupations du médecin doit être d'éviter de vacciner contre la coqueluche sans besoin des sujets déjà immunisés. De même, la vaccination anticoquelucheuse pratiquée après l'âge de dix-huit mois perd la plus grande partie de son intérêt.

b) Il semble préférable de ne pas vacciner les enfants présentant des antécédents de maladie neurologique : en particulier ceux qui ont

manifesté des signes de souffrance cérébrale, qui sont atteints d'une encéphalopathie chronique, les débiles (BEAUDOING), les épileptiques (SUTHERLAND, BERG).

c) De même, ne seront pas vaccinés les sujets qui ont présenté une réaction neurologique au décours d'une première vaccination, en particulier des phénomènes convulsifs (SUTHERLAND, BEAUDOING).

d) On excluera également du cadre de la vaccination anticoquelucheuse les enfants présentant des antécédents allergiques héréditaires certains, bien que MANDE et THÉROND n'en fassent pas une contre-indication absolue.

e) On évitera de vacciner les enfants qui présentent ou sont même convalescents d'une maladie aiguë fébrile de l'enfance, quelle qu'elle soit. La vaccination, dans ce cas, ne sera pratiquée que quinze jours au moins après la guérison (BEAUDOING, BERG, SUTHERLAND).

f) Rappelons, à ce propos, que la vaccination anticoquelucheuse est contre-indiquée en période d'épidémie de poliomyélite. MANDE déconseille même cette injection chez les enfants de plus d'un an pendant la période de recrudescence (de mai à octobre). En effet, cette injection vaccinale semble susceptible de favoriser, chez un sujet en incubation de poliomyélite, le passage d'une forme latente à la forme paralytique.

g) Pour SUTHERLAND, il semble, en outre, préférable de ne pas vacciner en période d'épidémie de coqueluche, tant que l'on n'a pas acquis des connaissances plus précises sur l'étiologie et la pathogénie des manifestations neurologiques post-vaccinales. On éviterait ainsi de cumuler le risque neurotoxique de la vaccination et de la coqueluche elle-même.

h) Enfin, il paraît essentiel de ne pas injecter lors d'une vaccination une dose de vaccin plus importante que celle recommandée par le laboratoire.

i) Nous ajouterons à ces réserves, puisées dans la littérature des articles publiés, une opinion personnelle qui se trouve en complet accord avec celle formulée par BEAUDOING : nous restons toujours fidèles à la vaccination anticoquelucheuse *isolée et précoce de préférence.*

Aux termes de cette étude, il nous faut insister sur le fait que ces réserves ne doivent, en aucune façon, jeter le discrédit sur la vaccination anticoquelucheuse, ou triple associée D.T. Coq. Les syn-

dromes encéphalitiques qui peuvent les compliquer sont extrêmement rares si on les compare au grand nombre d'enfants vaccinés annuellement. En outre, la vaccination anticoquelucheuse (avec le vaccin *adsorbé*) est l'une des plus efficaces qui existe, ainsi qu'en témoignent les publications de tous les auteurs qui se sont intéressés à ce problème. Les bénéfices que l'on en retire, singulièrement chez le tout-petit, sont très supérieurs, à notre avis, au risque que l'on fait courir à l'enfant en le vaccinant. Nous estimons donc que les complications nerveuses de la vaccination anticoquelucheuse sont beaucoup trop rares pour qu'on y voit une raison de remettre en question le bien-fondé d'une méthode prophylactique qui a fait ses preuves. Elles doivent néanmoins être connues pour qu'avant toute vaccination anticoquelucheuse, on en réduise le risque, autant que faire se peut, par une étude attentive des antécédents, et un examen clinique soigneux de l'enfant que l'on doit vacciner.

CONCLUSIONS

Il nous a été donné d'observer, dans le Service de notre Maître, le Docteur PERROT, à l'Hôpital Communal de Neuilly-sur-Seine, un exemple de syndrome encéphalitique venant compliquer une vaccination polyvalente (D.T. Coq. adsorbé-Polio.).

Chez un enfant de deux ans neuf mois, sans antécédents notables, sont apparus, moins de vingt-quatre heures après la première injection vaccinale, des vomissements, puis un coma avec signe de Babinski bilatéral et des convulsions généralisées. Ces troubles s'accompagnaient de perturbations électro-encéphalographiques diffuses et sévères, puisque toute activité électrique cérébrale physiologique avait disparu. Sous l'influence d'un traitement symptomatique et des corticoïdes, l'évolution s'est faite vers la guérison sans séquelles cliniques ni encéphalographiques. Un virus E.C.H.O. (probable) a été isolé des selles du malade, mais il ne semble pas avoir été à l'origine des manifestations neurologiques présentées.

De la comparaison de notre observation avec les 155 cas retrouvés dans la littérature, il ressort que de telles complications neurologiques sont, avant tout, le fait de la vaccination anticoquelucheuse ou triple D.T. Coq. Elles sont surtout fréquentes dans les pays anglo-saxons et en Suède.

Si les formes mineures ont un pronostic favorable, il n'en est pas de même des formes majeures, telles que celle dont nous rapportons l'observation.

Ces syndromes encéphalitiques peuvent être mortels ou évoluer, au contraire, vers une guérison complète, mais l'avenir des enfants atteints est souvent grevé de lourdes séquelles motrices — convulsives ou psycho-intellectuelles.

La pathogénie de ces manifestations est incertaine. L'opinion la plus communément admise, à l'heure actuelle, est qu'il s'agit d'un phénomène de sensibilisation intéressant le système neuro-vasculaire. Le traitement est celui de toutes les manifestations encéphalitiques aiguës de l'enfance : sédatifs, barbituriques, réhydratation ; les corticoïdes semblent avoir une influence heureuse sur l'évolution.

Le vrai problème est en fait d'ordre préventif. Il paraît capital d'exclure, du cadre de la vaccination anticoquelucheuse ou triple associée D.T. Coq., les sujets porteurs d'une affection neurologique quelconque, les allergiques et les convalescents.

On évitera, en outre, les vaccinations inutiles et celles pratiquées en période d'épidémie de poliomyélite.

Enfin, certains auteurs, au nombre desquels nous nous rangeons, sont partisans d'une vaccination anticoquelucheuse isolée et précoce.

Les complications nerveuses des vaccinations anticoquelucheuse ou triple associée D.T. Coq. méritent donc d'être connues. Elles restent cependant trop rares pour que l'on y voit une raison de remettre en question le bien-fondé d'une méthode prophylactique qui a fait ses preuves.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
J. MARIE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON (Ian) et MORRIS (David). — Encephalopathy after combined diphteria-pertussis inoculation. (*The Lancet,* March 25, 1950, n° 6.604, pp. 537-539.)

ANDRÉ-BALISAUX (G.). — Sur des manifestations cérébrales apparues après une vaccination combinée, vaccin T.A.B., antitétanique, antidiphtérique. (*Acta Neurologica und Psychiatrica Belgica,* 1954, t. LIV, 54, 249-251.)

ANONYME. — Idiosyncrasy to whooping-cough vaccine. (*Brit. Med. J.,* 1949, 24, 1478.)

— Pertussis vaccination and encephalopathy. (*Brit. Med. J.,* 1950, 14, 110.)

BANKS (H.S.) et BEALE (A.J.). — Poliomyélite et immunisation contre la coqueluche et la diphtérie. (*Brit. Med. J.,* 29 juillet 1950, 2, 251-252.)

BEAUDOING (A.), GILBERT (Y.), BUTIN (L.P.) et JAILLARD (M.). — Complications nerveuses au décours d'une vaccination associée. (*Pédiatrie,* décembre 1964, t. XIX, n° 8, pp. 1004-1009.)

BENOIST (Jacques). — A propos de l'étiologie de la poliomyélite. Rôle favorisant possible des vaccinations antidiphtérique et anticoquelucheuse. (*Thèse,* Paris, Faculté de Médecine, 1952, n° 922.)

BERG (J.M.). — Neurological complications of pertussis immunization. (*British Med. J.,* July 5, 1958, n° 5.087, pp. 24-27.)

BERNARD (J.G.). — Réactions allergiques aux différents antigènes vaccinaux et anatoxine tétanique. (*Semaine des Hôp. Paris,* Pathologie et Biologie, septembre 1959, 7, n° 17, pp. 1939-1942.)

BERNARD (J.G.) et coll. — Syndrome de Sandrelli-Schwartzman : déclenchement par injection vaccinale (T.A.B., D.T.). (*Presse Médicale,* 1963, 71-29, pp. 1467-1470.)

BRODY (M.) and SORLEY (R.G.). — Neurologic complications following the administration of pertussis vaccine. (*New York State Journal of Medicine,* 1947, 47-9, 1016.)

BRODY (M.). — *Brooklyn Hosp. J.,* 1947, 5, 107.

BYERS (R.K.) et MOLL (F.C.). — Encéphalopathies consécutives à l'administration de vaccin anticoquelucheux. (*Pediatrics,* avril 1948, 1, 437-456.)

CHAKRAVORTY (A.P.). — Blindness after use of triple antigen. (*British Med. J.*, 12 janvier 1963, 5323, p. 105.)

CHEVÉ (J.). — Préparation du vaccin anticoquelucheux. *Centre International de l'Enfance*, Séminaire « La Coqueluche », Paris, Masson édit., 1959, pp. 31-34.)

COCKBURN (W. Ch.). — Incidents et accidents consécutifs à la vaccination anticoquelucheuse. (*O.M.S. Bulletin*, Genève, 1958, 19, n° 1, pp. 109-122.)

— Les incidents et les accidents de la vaccination anticoquelucheuse. (*Centre International de l'Enfance*, Séminaire « La Coqueluche », Paris, Masson édit., 1959, pp. 191-204.)

— Hazards of pertussis vaccination. (*Proceedings of a Symposium of Immunization in Childhood*, London, May 4-6, 1959, Edinburgh, Livingstone, 1960, pp. 18-20 et pp. 23-37.)

COHEN-SOLAL (J.). — Essai de démembrement du syndrome encéphalitique par le clinicien. (*Arch. Franç. de Pédiatrie*, 1964, vol. 21, n° 5, pp. 584-590.)

CORRE-HURST (Mme L.). — Les accidents des vaccinations légales. (*Presse Méd.*, 1959, 67-41, pp. 1555-1558.)

COSTEDOAT (M.). — Les accidents graves post-vaccinaux. (*Bull. de la Sté Méd. des Hôp. de Paris*, 1947, 98, 214-224.)

DEBRÉ (R.) et ZOURRAS (J.). — La vaccination anticoquelucheuse prophylactique. (*Arch. Franç. Pédiatrie*, 1951, VIII, 5, pp. 490-500.)

DROUHET (Victoria). — Infections à virus echo. (*E.M.C.*, « Maladies infectieuses », 8057, G.10.)

FILIPE-LOURENCO (A.). — Accidents nerveux de l'immunisation et leurs séquelles neuro-psychiques. Rapport de vingt-quatre cas. (*Travail de la Clinique de Neuro-Psychiatrie Infantile*, Hôpital de la Salpêtrière, 85 p.)

FONTAN et MOULIES. — Les encéphalites de la coqueluche. (*J. Méd. Bordeaux*, 1944, 5-6, pp. 73-80.)

GABITO FARIAS (J.). — Incidents y complicaciones de la vacuna triple. A proposito de un caso de encefalitis vacunal. (*Archivos de Pediatria del Uruguay*, Montevideo, 1959, 30, n° 1, Enero, pp. 38-42.)

GLOBUS (J.H.) et KOHN (J.L.). — Encéphalopathie consécutive à l'administration de vaccin anticoquelucheux. (*J. A. Med. Ass.*, 22 octobre 1949, 141, 507-509.)

HELLSTRÖM (B.). — Central nervous system reactions following pertussis vaccination. (*Acta Paediatrica*, Stockholm, March 1962, 51, n° 2, pp. 232-233.)

— Reaktioner from centrala nersystement after pertussis vaccination. (*Nordisk Medicia*, 15 novembre 1962, 67, 11.)

— Electroencephalographic studies in triple immunized infants. (*British Med. J.*, 1962, 5.312, pp. 1080-1091.)

HILL (A.B.) et KNOWELDEN (J.). — Vaccination et poliomyélite : recherche statistique en Angleterre et au Pays de Galles. (*Brit. Med. J.*, 1950, 2, pp. 1-6.)

HOLT (L.B.). — A re-assessment of the risk of provoking paralytic poliomyelitis by making prophylactic inoculations against diphteria and pertussis. (*Journal of Hygiene*, London, June 1959, 57, n° 2, pp. 150-161.)

Incidents après différentes vaccinations. (*Médecine et Hygiène*, 10 mai 1960, 463, p. 335.)

LAPLANE (R.). — A propos de 300 cas de vaccination anticoquelucheuse. (*Presse Méd.*, 1950, 58, 44, p. 800.)

LARS OLOV BRORSON. — Cerebrala reaktioner after triple vaccination. (*Nordisk Medicia*, 18 octobre 1962, 68, 42.)

LITVAK (M.) and others. — Cerebral complications in pertussis. (*The J. of Pediatrics*, 1948, 32, 4, pp. 357-379.)

MAC CLOSKEY (B.P.). — Le rapport entre les vaccinations prophylactiques et l'apparition de la poliomyélite. (*The Lancet*, 8 avril 1950, I, pp. 659-663.)

MALMGREN (B.), VAHLQUIST (B.), ZETTERSTRÖM (R.). — Complications of immunization. (*Correspondence. Brit. Med. J.*, 17 décembre 1960, pp. 1800-1801.)

MANDE (R.), THÉROND (C.) et DONAT (Mme N.). — Le problème des vaccinations chez les enfants allergiques. (*Sem. Hôp. Paris, Ann. Pédiat.*, 2 février 1962, 38, n° 7/2, pp. 399-405.)

MARIE (J.) et ELIACHAR (E.). — Vaccino-prophylaxie de la coqueluche. (*E.M.C.*, « Maladies infectieuses », t. I, 8017, B.80, pp. 3 et 4.)

MITTELMEIER (H.). — Generalisiente anaphylaktische toxische. Gefässwandschädigung mit sinus thrombose nach aktiver Diphterie Schutzimpfung. (*Mschr. Kinderheilk.*, 1959, 107, 6, pp. 288-293.)

PONCE (Juan Carlos). — Sindrome convulsivo mortal consecutivo al uso profilactico de vacuna antipertussis antidifeterica. (*Archivos Argentinas de Pediatria*, anno XXII, abril 1951, t. XXXV, n° 4, pp. 232-233.)

RAMON (G.). — Des anatoxines, des vaccinations anatoxiques, des vaccinations associées et en particulier de la vaccination antidiphtérique. Résultats en France et dans le monde. (*Presse Médicale*, 6 janvier 1962, 70, n° 1, pp. 1-3.)

RENDU (Robert) — Les « infections de sortie » consécutives aux vaccinations. (*Lyon Médical*, 26 août 1951, n° 34, pp. 129-143.)

RIEDER. — Les encéphalomyélites secondaires aux sérothérapies et aux vaccinations. (*Presse Médicale*, 1963, 71, p. 152 ; — *Münchener Medizine Wochenschrift*, 22 juin 1962, 104, n° 25, pp. 1180-1184.)

RIGAL et coll. — Les complications neurologiques des vaccinations. A propos de 13 cas personnels. (*J. Méd. Bordeaux,* 1960, 137, 4, pp. 397-399.)

ROSEN (Fred S.) et JANEWAY (Charles A.). — Dangers of vaccination in lymphopenic infants. Letters to the editor. (*Pediatrics,* février 1964, vol. 33, n° 2, pp. 310-311.)

RUEDE. — Chronische Enzephalomyelopathie nach Typhus, Paratyphus, Tetanusimpfung. (*Therap. Umusschau,* 1953, 11.)

SEIP (M.). — Cerebral complications following whooping cough and multiple antigen vaccination. (*Tidsskrift for den Norske Laegeforening,* Oslo, 1er juin 1958, 78, n° 11, pp. 508-509.)

SOHIER (P.). — La pratique de la vaccination anticoquelucheuse simple et associée. (*Centre International de l'Enfance,* Séminaire « La Coqueluche », Paris, Masson éd., 1959, pp. 109-123.)

STRÖM (J.). — Is universal vaccination against pertussis always justified ? *British Med. J.,* 22 octobre 1960, 5207, pp. 1184-1186.)

— Cerebral and other reactions associated with triple vaccination. (*Acta Paediatrica,* Stockholm, 1962, 51, 2, pp. 235-236.)

SUTHERLAND (John M.). — Encephalopathy following diphteria-pertussis inoculation. (*Archives of Disease in Childhood,* London, 1953, 28, n° 138, pp. 149-150.)

TAYLOR (H.W.). — Réaction consécutive à l'injection de vaccin anticoquelucheux. Sauer. (*J. Am. Med. Ass.,* 2 octobre 1937, 109, n° 14, pp. 1088-1092.)

THIEFFRY (Stéphane). — Confrontations cliniques et virologiques en pathologie nerveuse de l'enfant. Exposé critique d'un bilan concernant les entéro-virus. (*Arch. Franç. de Pédiatrie,* 1964, vol. 21, n° 5, pp. 580-583.)

— Entéro-virus (poliomyélite-coxsackie, E.C.H.O.) et maladies du système nerveux. Révision critique et expérience personnelle. In : Les encéphalites à virus. (*Rapports présentés à la XXVIe Réunion Neurologique Internationale,* Paris, Masson éd., 11-12 juin 1963, pp. 169-192.)

TOOMEY (J.A.). — Les réactions au vaccin anticoquelucheux. (*J. Am. Med. Ass.,* 1949, 139, 448.)

VAHRMAN (J.). — Complication neurologique après immunisation combinée contre la diphtérie et la coqueluche. (*Brit. Med. J.,* 9 septembre 1950, 2, pp. 608-609.)

VAN BOGAERT (Ludo) et RODERMECKER (J.). — Neuro-pathologie de quelques encéphalites humaines à virus. (In : Les encéphalites à virus, Paris, Masson édit., 1963, p. 221.)

WERNE (J.), GARROW (I.). — Fatal anaphylactic shock. (*J.A.M.A.,* 1946, I, pp. 730-735.)

WILKOSZEWSKI et BEREK-PYZIKOWA (B.). — Réactions provoquées par les vaccinations préventives chez les enfants allergiques. (*Pediatria Polska*, Warszawa, 1963, 38, n° 1, pp. 15-25, résumé en français.)

Year Book of Pediatrics-Gellis. — 1959-1960, séries p. 483 ; 1961-1962, séries pp. 100-101 ; 1963-1964, séries pp. 417-418.

ZISCHINSKY (H.) et coll. — Encéphalite mortelle après vaccination antipoliomyélitique. (*Klin. Woch.*, 1961, 39, pp. 638-645.)

ZOURBAS (J.). — La vaccination anticoquelucheuse prophylactique. (*Rev. Immunol.*, 1950, 14, pp. 63-67.)

— La vaccination anticoquelucheuse prophylactique. Notions pratiques. (*Presse Méd.*, 21 janvier 1950, 58, pp. 47-48.)

ZOURBAS (T.). — La vaccination anticoquelucheuse prophylactique. (*Thèse*, Paris, 1950, n° 587.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 11

Observation 13

Première partie

ETUDE DU ROLE POSSIBLE JOUE PAR LE VIRUS E.C.H.O. DANS LA GENESE DU SYNDROME ENCEPHALITIQUE OBSERVE

Chapitre I. — Les critères du diagnostic virologique 21

Chapitre II. — Rôle du virus E.C.H.O. dans les manifestations neurologiques présentées par notre malade 23

Deuxième partie

LES MANIFESTATIONS ENCEPHALITIQUES SURVENANT DANS LES SUITES D'UNE VACCINATION

Chapitre I. — Historique 27

Chapitre II. — Etude des facteurs étiologiques 30
— *Fréquence* 30
— *Répartition géographique* 30
— *Conditions favorables au développement de complications neurologiques* 31

Chapitre III. — Etude clinique 34
— *Les formes majeures* 34
— *Les formes mineures* 36
— *Evolution à distance* 37

Chapitre IV. — Diagnostic différentiel 41

Chapitre V. — Pathogénie 44
— *Rôle de la vaccination* 44
— *Rôle du « terrain »* 45

Chapitre VI. — Traitement 48
— *Traitement des encéphalites post-vaccinales* 48
— *Prévention des accidents* 49

Conclusions 53

Bibliographie 55

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e^